

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Y. KAPANCI
Docteur J.N. COX, P.D.

**ETUDE VOLUMETRIQUE
DU GLOMUS CAROTIDIEN
DANS LE SYNDROME DE MORT SUBITE
DE L'ENFANT**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Marcel TERRAPON

de

MONTAGNY-LES-MONTS (Fribourg)

Thèse No 3713

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Y. KAPANCI
Docteur J.N. COX, P.D.

**ETUDE VOLUMETRIQUE
DU GLOMUS CAROTIDIEN
DANS LE SYNDROME DE MORT SUBITE
DE L'ENFANT**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Marcel TERRAPON

de

MONTAGNY-LES-MONTS (Fribourg)

Thèse No 3713

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Y. Kapanci et du docteur J.N. Cox, privat-docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 décembre 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3713



Le docteur J.N. Cox a été l'instigateur de ce travail. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance pour son aide, ses encouragements et ses précieux conseils, donnés au cours de l'élaboration de ce travail.

Les professeurs P. Vassalli et Y. Kapanci ont bien voulu accepter de revoir le texte. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

Mes remerciements vont également à Mademoiselle J. Stalder pour les préparations microscopiques, à Mademoiselle C.L. Seignemartin pour la dactylographie, et à Monsieur J.C. Rumbeli pour la photographie.

A FRANÇOISE, VINCENT ET ALEXANDRE

I N T R O D U C T I O N

Le syndrome de mort subite chez l'enfant, communément appelé en anglais "crib death", "cot death" ou plus généralement "sudden infant death syndrome" (SIDS), est la plus importante cause de mort chez l'enfant entre la deuxième semaine et la fin de la première année de vie (93, 94). Plus de 10.000 enfants aux USA (81, 93, 94) et entre 1.500 et 3000 en Angleterre (22) meurent ainsi chaque année. Malgré les progrès de l'hygiène infantile et de la médecine, l'incidence de la mort subite de l'enfant reste remarquablement stable. Elle oscille entre 1 et 3 ‰ des enfants nés vivants dans la majorité des pays occidentaux (15, 22, 38, 64)*.

Si actuellement aucune explication valable n'a pu être donnée, de nombreuses hypothèses par contre ont été avancées. Beckwith (9), dans une revue de 1973, en énumère 73 différentes. Une des plus séduisantes est actuellement la présence d'apnées prolongées durant le sommeil (10, 14, 44, 46, 61, 65, 86, 87). Plusieurs études physio-pathologiques d'enfants apparemment "rescapés" de ce syndrome sont en effet très suggestives (46, 87). Ces apnées répétitives et prolongées sont susceptibles de provoquer une hypoxie chronique suffisante pour laisser des traces anatomo-pathologiques. Partant de cette hypothèse, une série de travaux de Naege (68, 70, 71, 72) montre, dans de nombreux cas de mort subite de l'enfant, des lésions évocatrices d'hypoxie chronique au niveau des poumons, du coeur et de la persistance de la graisse foetale péri-surrénalienne. En nous appuyant sur les travaux d'Arias-Stella (4, 5) et d'autres auteurs par la suite (17, 18, 19, 30, 33, 82), montrant que des sujets vivant en haute altitude ou dans des conditions simulées d'altitude, et donc en hypoxie chronique, présentent une hypertrophie du glomus carotidien, nous avons entrepris une étude volumétrique du glomus carotidien chez 8 enfants décédés subitement. Nous avons comparé ces résultats avec ceux d'un groupe témoin et ceux d'un groupe d'enfants ayant présenté cliniquement une hypoxie chronique.

M A T E R I E L

L'étude spécifique du glomus carotidien porte sur 8 enfants décédés subitement à domicile entre le 1.12.1975 et le 31.8.1976. Tous ces enfants ont été amenés dans le service d'urgence de la Clinique de Pédiatrie de l'Hôpital cantonal de Genève. Dans 4 cas, une réanimation a été tentée, sans succès. Ils ont été adressés ensuite au Département de Pathologie de l'Université de Genève avec le diagnostic de mort subite.

Dans tous les cas, l'autopsie a été pratiquée par la même personne, dans les 6 heures suivant l'admission dans le Service de Pédiatrie. Tous les organes ont été prélevés et examinés. Le matériel a été inclus en paraffine et coupé à 5 μ d'épaisseur. Chaque coupe a été colorée en hématoxyline-éosine ou par d'autres techniques selon les nécessités.

Après examen histologique, il s'avère que seuls 3 cas, soit 2 garçons et 1 fille, âgés respectivement de 2, 3 et 5 mois, ne présentent aucune lésion pouvant expliquer la mort et entrent ainsi dans le cadre de la définition de ce syndrome, tel que l'a défini la Seconde Conférence Internationale sur les causes de la mort subite de l'enfant (13).

Dans les 5 autres cas, qui forment le deuxième groupe, nous trouvons des lésions histologiques suffisantes, à notre avis, pour expliquer le décès de l'enfant, soit :

- Un garçon de 3 mois présentant des micro-foyers de bronchopneumonie.
- Deux fillettes, l'une de 3 semaines et l'autre de 16 mois, présentant une pneumonie interstitielle.
- Un garçon de 3 semaines présentant une myocardite subaiguë.
- Un garçon de 5 mois présentant une méningite virale.

Le troisième groupe comprend 4 enfants (2 garçons et 2 filles), âgés de 3 semaines à 18 mois, décédés de cause cardiaque ou pulmonaire ayant entraîné une hypoxie chronique.

Ces trois groupes ont été comparés à un groupe témoin comprenant 6 enfants âgés de 1 jour à 7 mois (5 garçons et 1 fille) décédés de

cause autre que cardiaque ou pulmonaire. Trois de ces enfants sont morts respectivement d'une virose aiguë à l'âge de 7 mois, d'une sepsis avec méningite à l'âge de 5 jours et d'une myéloméningocèle surinfectée à l'âge de 3 semaines. En raison du nombre restreint de cas à disposition, nous avons inclus dans ce groupe témoin 3 enfants décédés au moment de l'accouchement.

M E T H O D E

Le carrefour carotidien est réséqué des deux côtés dans la majorité des cas et fixé au formol 10 % durant 48 heures. Une dissection à la loupe bifoculaire Bausch et Lomb est pratiquée sur la pièce fixée. Chaque pièce est photographiée séparément au moyen d'un appareil Photoloupe Tessovar-Zeiss (fig. 1 et 2).

Les glomus sont ensuite séparés de la paroi vasculaire, inclus en paraffine puis débités en coupes sériées de $6\ \mu$ d'épaisseur avec un intervalle de $54\ \mu$ (soit 9 fois $6\ \mu$) entre chaque coupe. Toutes les coupes sont colorées en hématoxyline-éosine. Trois coupes de chaque glomus sont colorées en outre par les techniques de Van Gieson-élastine, de PAS et de Gomori, et photographiées au moyen d'un appareil photo-microscope Zeiss avec des agrandissements de 80, 160 et 640 fois.

Le volume et les dimensions linéaires de chaque glomus sont calculés par la formule de Simpson citée par Dunhill (29). Selon ces auteurs, le volume d'un organe V est donné par le formule :

$$V = 1/3 H \left[(A_0 + A_n) + 4 (A_1 + A_3 + A_n - 1) + 2 (A_2 + A_4 + A_n - 2) \right]$$

où n = le nombre de sections, $A_0, A_1, A_n, \dots$ = les surfaces des sections successives et H = l'intervalle entre chaque section.

La surface de chaque coupe est obtenue par la projection de chacune d'elle sur une feuille de papier millimétré au moyen d'un projecteur Leitz-Wetzlar-Siemens.

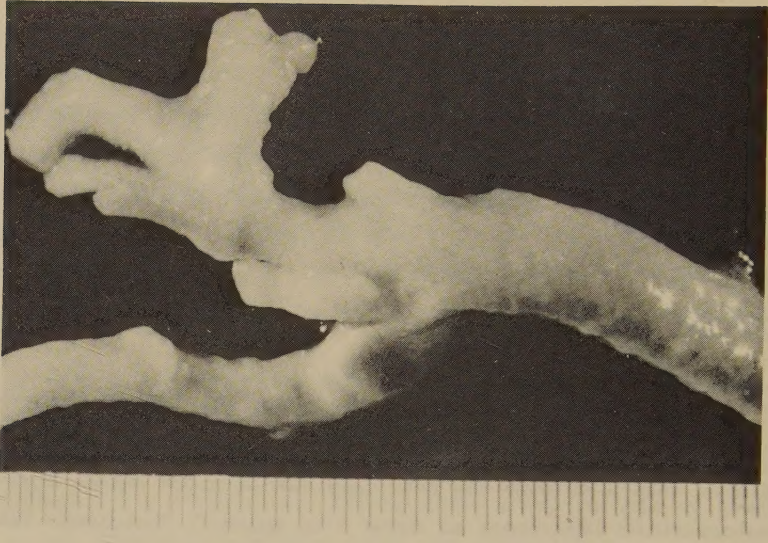


Fig. 1 - Glomus carotidien droit d'un enfant de
5 mois pesant 5355 g., décédé d'un syndrome
de mort subite (Cas No 1).
Glomus carotidien hypertrophié d'un volume
de $737 \mu^3 \times 10^6$, soit $137,7 \mu^3 \times 10^6$ pour 1000 g (3 x)



Fig. 2 - Glomus carotidien gauche d'un enfant de
2 mois pesant 4700 g., décédé d'un syndrome
de mort subite (Cas No 2).
Glomus carotidien hypotrophié d'un volume
de $179 \mu^3 \times 10^6$, soit $38 \mu^3 \times 10^6$ pour 1000 g (3 x)

Le contour de chaque coupe est dessiné et découpé fidèlement. La surface de chaque coupe est calculée en pesant le papier millimétré au moyen d'une balance de Mettler et le poids de papier est comparé au poids de papier correspondant à la surface de 1 mm^2 . Les dimensions linéaires sont calculées en mesurant la longueur et la largeur maximale sur le papier millimétré rapporté à l'unité de longueur de 1 mm. La profondeur est obtenue en additionnant le nombre de sections dans chaque glomus carotidien.

En raison de l'importante variation pondérale des sujets étudiés, le volume de chaque glomus est rapporté à l'unité de poids, soit 1000 g.

R E S U L T A T S

Les résultats obtenus sont regroupés en quatre tableaux.

Le groupe témoin, comprenant 6 enfants, montre un volume du glomus carotidien relativement constant par unité de poids avec une moyenne de $100 \pm 14 \times 10^6 \mu^3$, quel que soit l'âge de l'enfant (tableau III).

Dans le groupe comprenant les cas de mort subite sans lésions histologiques expliquant le décès (tableau I), un cas montre un volume supérieur à la moyenne des témoins, un cas un volume nettement inférieur et un cas un volume inférieur limite.

Dans le groupe des 5 enfants restants adressés avec le diagnostic de mort subite et qui présentent des lésions histologiques à l'autopsie, 2 cas montrent un volume inférieur à la moyenne des contrôles et 3 cas un volume supérieur (tableau II).

Si l'on compare les deux groupes d'enfants décédés subitement (tableaux I et II), nous voyons que dans l'un et l'autre groupe le glomus carotidien est soit hypertrophié, soit hypotrophié par rapport à notre groupe de contrôle dans un pourcentage à peu près égal de cas.

SYNDROME DE MORT SUBITE (SIDS)
(Tableau I)

<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>Poids</u> (gr)	<u>Diagnostic</u>	<u>Long.</u> (μ)	<u>Larg.</u> (μ)	<u>Haut.</u> (μ)	<u>Vol.</u> (μ ³ · 10 ⁶)	<u>Vol./U</u> (μ ³ · 10 ⁶)	<u>Vol.moyen/U</u> (μ ³ · 10 ⁶)
1.	M	5.355	SIDS	D 1.533 G -	1.489	846	738	137.7	137.7
2.	F	4.700	SIDS	D 1.289 G 1.289	578 489	426 726	146 179	31.1 38	34.6
3.	M	5.500	SIDS	D 2.711 G 2.400	755 1.022	726 666	443 436	80.5 79.4	80

M = mois - D = droit - G = gauche

MORT SUBITE AVEC LESIONS INFECTIEUSES
(Tableau II)

	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>Poids</u> (gr)	<u>Diagnostic</u>	<u>Long.</u> (μ)	<u>Larg.</u> (μ)	<u>Haut.</u> (μ)	<u>Vol.</u> (μ ³ · 10 ⁶)	<u>Vol./U</u> (μ ³ · 10 ⁶)	<u>Vol.moyen/U</u> (μ ³ · 10 ⁶)
4.	M	3M	3.360	Mort subite + infection	D 1.778 G —	1.111 —	786 —	654 —	198 —	198
5.	F	16M	12.000	Mort subite + infection	D 2.800 G 1.244	1.467 1.867	1.146 1.326	1.511 1.429	125.9 119.1	122.1
6.	M	5M	7.035	Mort subite + infection	D 2.578 G 2.444	844 1.244	1.446 1.206	937 1.428	133.2 203	168.1
7.	F	3S	3.400	Mort subite + infection	D 1.511 G 1.911	533 444	426 426	172 117	50.5 34.5	42.5
8.	M	3S	3.555	Mort subite + infection	D 844 G 1.333	755 606	906 606	281 230	80.3 66	73.1

M = mois - S = semaines - D = droit - G = gauche

T E M O I N S
(Tableau III)

<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>Poids</u> (gr)	<u>Diagnostic</u>	<u>Long.</u> (μ)	<u>Larg.</u> (μ)	<u>Haut.</u> (μ)	<u>Vol.</u> ($\mu^3 \cdot 10^6$)	<u>Vol./U</u> ($\mu^3 \cdot 10^6$)	<u>Vol.moyen/U</u> ($\mu^3 \cdot 10^6$)
9. M	7M	7.170	Virose aiguë	D 1.511 G 1.978	1.178 1.178	726 926	603 874	84.1 121.9	103.2
10. M	5J	3.700	Sepsis + méningite	D 1.289 G 889	844 1.156	726 1.386	353 412	95.4 111.4	103.5
11. M	NN	3.250	Mort sub-partum	D 1.244 G 1.155	889 711	846 846	342 302	105.2 93.1	99.2
12. M	NN	3.540	Mort sub-partum	D 1.244 G -	800 -	666 -	298 -	88.4 -	88.4
13. M	3S	3.390	Myélo-méningocèle	D 998 G 1.229	1.600 755	606 846	297 281	87.6 82	85
14. F	NN	3.065	Mort sub-partum	D 933 G 1.333	1.200 1.333	666 426	362 334	120 109	114

M = mois - J = jours - NN = nouveau-né - S = semaines - D = droit - G = gauche

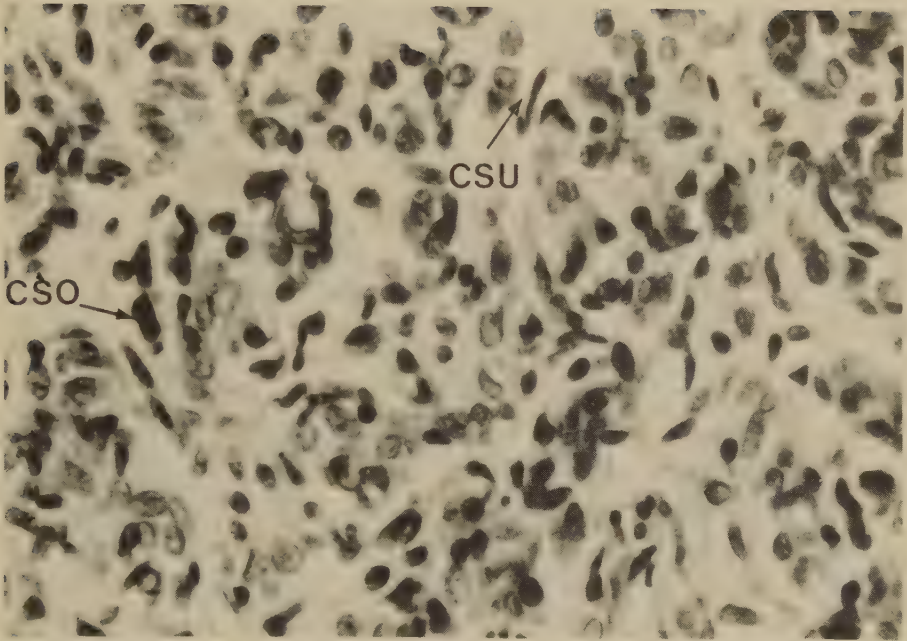


Fig. 3 - Détail histologique montrant la cellularité
du glomus carotidien droit du cas No 3.
"Cellules sombres" CSO et "cellules sus-
tentaculaires" CSU (640 x).

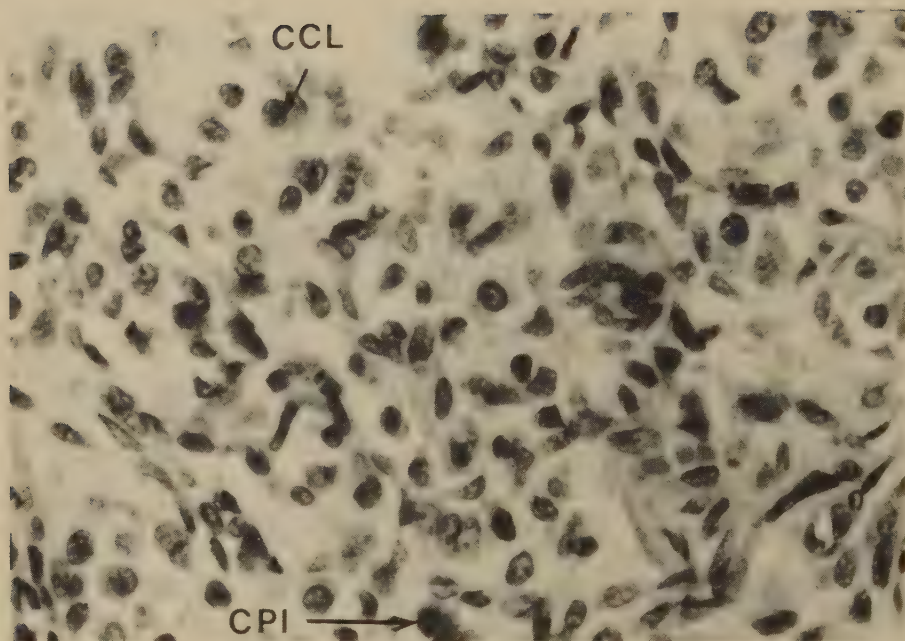


Fig. 4 - Détail histologique montrant la cellularité
du glomus carotidien droit du cas No 1.
"Cellules claires" CCL et "cellules pycnotiques"
CPI. Noter le nombre relativement important de
"cellules claires" par rapport à la fig. 3 (640 x)

Le groupe d'enfants décédés de cause cardio-pulmonaire (tableau IV) présente une nette augmentation du volume du glomus carotidien sauf dans le cas d'un nouveau-né de 3 semaines atteint d'une cardiopathie non cyanogène.

L'étude histologique, sans mesure morphométrique cependant, ne montre pas de différence morphologique entre les glomus hypertrophiés et les contrôles. Par contre, les glomus hypertrophiés montrent une nette augmentation de la cellularité des lobules. Les grappes de lobules sont plus pâles, probablement par augmentation du nombre de cellules "claires" (fig. 3 et 4). Les travées de conjonctif séparant les différents lobules sont plus minces et moins visibles (fig. 5 et 6).

DISCUSSION

Si l'épidémiologie de la mort subite de l'enfant (SIDS) est actuellement bien connue (9, 15, 22, 38, 93, 94), l'étiologie reste par contre très obscure; preuve en est le nombre particulièrement élevé d'hypothèses émises dans la littérature. Beckwith (9), en 1973, en énumère 73 différentes. Actuellement, leur nombre doit bien être supérieur à 100. Certaines de ces hypothèses semblent pouvoir être définitivement exclues, telles que la suffocation accidentelle par les oreillers du lit, l'hémorragie épidurale cervicale (50), l'hypoparathyroïdisme (2, 35, 95) et l'hypersensibilité au lait de vache (95). D'autres, par contre, restent toujours valables et en particulier les déficits immunitaires (3, 24, 91, 92), le spasme laryngé (12), les troubles de la conduction électrique intracardiaque (56, 57, 58, 62), les troubles métaboliques comme l'hypoglycémie, l'urémie et l'hypernatrémie (36, 41, 77) et enfin l'infection virale, particulièrement des voies aériennes supérieures (21, 39, 78, 79).

Cependant l'hypothèse actuellement la plus séduisante est la survenue d'apnées au cours du sommeil avec hypoventilation alvéolaire et hypoxie chronique. Pour la première fois, en 1965, Stevens (88) a émis

ENFANTS DECEDES DE TROUBLES CARDIO-PULMONAIRES
(Tableau IV)

	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>Poids</u> (gr)	<u>Diagnostic</u>	<u>Long.</u> (μ)	<u>Larg.</u> (μ)	<u>Haut.</u> (μ)	<u>Vol.</u> (μ ³ - 10 ⁶)	<u>Vol./U</u> (μ ³ - 10 ⁶)	<u>Vol.moyen/U</u> (μ ³ . 10 ⁶)
15.	M	2M	3.770	Hypoplasie VG. Retour veineux anormal partiel	D 1.289 G 1.244	844 1.600	1.086 846	392 677	104.1 179.6	141.8
16.	M	18M	8.730	Double sortie du VD	D 2.089 G -	1.422 -	3.006 -	2.780 -	319.6 -	319.6
17.	F	3S	3.540	Sténose aortique CIV	D 558 G 1.778	1.511 756	786 726	262 356	74.1 100	87
18	F	2M	2.400	Mucoviscidose	D 622 G 1.155	1.200 578	1.746 1.146	414 371	172.8 154.9	163.8

M = mois - S = semaines - D = droit - G = gauche

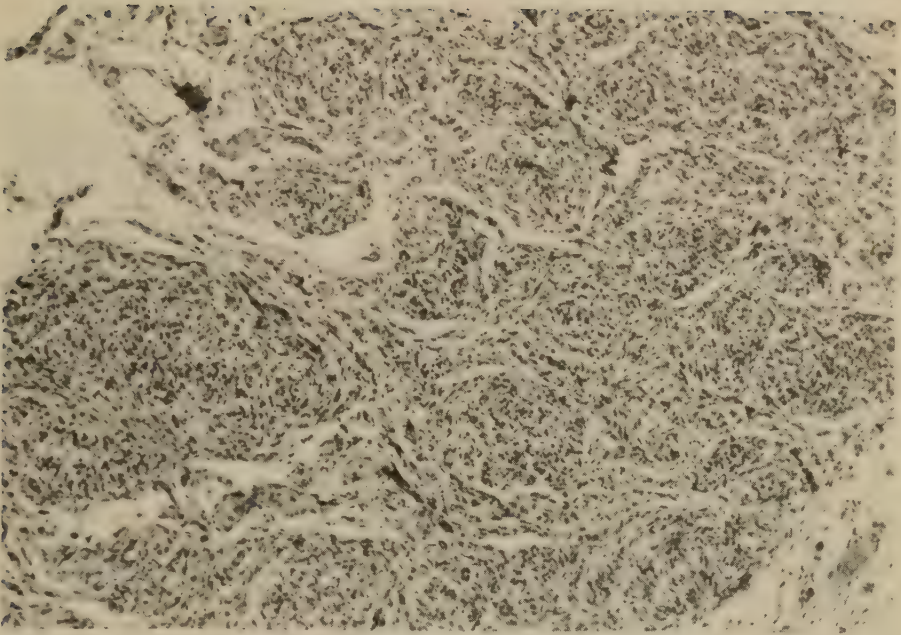


Fig. 5 - Coupe du glomus carotidien du cas No 4.

- Le glomus carotidien est hypertrophié, présentant une cellularité marquée des lobules et les travées de conjonctif séparant les différents lobules sont peu visibles (160 x)

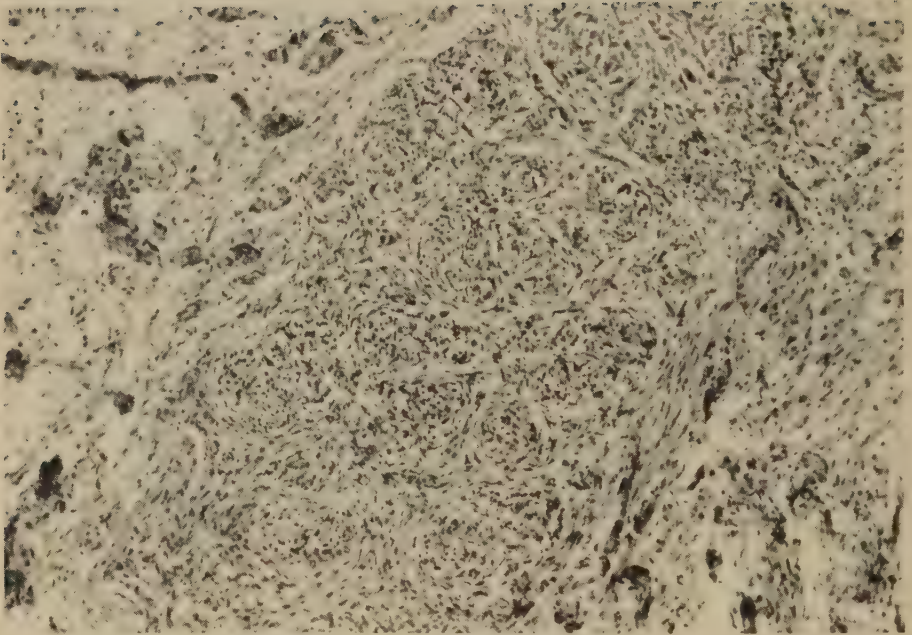


Fig. 6 - Coupe du glomus carotidien du cas No 8.

Le glomus carotidien est hypotrophié, présentant une cellularité des lobules peu marquée avec des travées de conjonctif larges et bien visibles (160 x)

cette hypothèse, basée sur l'observation de 4 enfants hospitalisés à la suite d'un épisode d'apnée avec cyanose, survenu à domicile; les 4 enfants sont décédés dans les heures suivant leur admission malgré une réanimation intensive. D'autre part, Patrick (76), en mesurant la PaO₂ post-mortem dans le ventricule gauche d'enfants décédés subitement, trouve des valeurs plus basses que chez les enfants décédés de cause connue, suggérant que l'arrêt respiratoire précède l'arrêt cardiaque.

En 1972, Steinschneider (87) publie les observations de 5 enfants provenant de 3 familles différentes, âgés de 5 à 40 jours et hospitalisés pour des crises de cyanose. Deux de ces enfants mourront par la suite subitement. Pour la première fois, il ne s'agit plus d'études épidémiologiques ou anatomo-pathologiques, mais physio-pathologiques par enregistrement polygraphique continu en cours de sommeil. Un contrôle simultané de l'électro-encéphalogramme, de l'électro-cardiogramme, de l'électro-myogramme et de l'électro-oculogramme a été enregistré. Guilleminault (46), trois ans plus tard, publie une étude similaire chez des prématurés, des enfants "rescapés" et des enfants témoins. Il ressort de ces études que de fréquents épisodes d'apnée peuvent survenir au cours du sommeil chez certains sujets. Si la majorité de ces apnées sont de courte durée (inférieure à 10 secondes) et auto-limitées, pouvant être considérées comme des pauses respiratoires, un certain nombre cependant sont suffisamment prolongées (supérieures à 60 secondes) pour provoquer une cyanose et nécessiter dans certains cas une réanimation intensive. Ces deux études sont cependant contradictoires quant à la période d'apparition des apnées dans le cycle du sommeil. Le travail de Steinschneider (87), comme d'autres auparavant (6, 40, 63), montre que la fréquence et l'intensité des apnées sont supérieures durant la phase de mouvements oculaires rapides (MOR), alors que les travaux de Guilleminault (44, 45, 46) montrent que la sévérité (plus grande durée et plus grande désaturation en O₂) est plus importante durant la phase de mouvements oculaires non-rapides (MONR). Une autre constatation intéressante ressort de ces études. En effet, l'incidence des apnées

prolongées est plus élevée chez les enfants souffrant d'infection des voies aériennes supérieures (25, 46, 65, 86, 87), rejoignant ainsi les données épidémiologiques.

De telles apnées répétitives et prolongées provoquent une hypoventilation et une hypoxie chronique qui peuvent laisser des traces objectives. De nombreuses études (32, 51, 82, 96) faites chez des personnes vivant en haute altitude ou souffrant de troubles ventilatoires chroniques ont montré les répercussions créées par l'hypoxie chronique sur différents systèmes et en particulier le système cardio-pulmonaire.

Dès 1973, Naeye (61, 70, 71, 72) tente de mettre en évidence des séquelles d'hypoxie chronique dans les cas de mort subite de l'enfant. Dans une étude morphométrique portant sur 45 enfants, âgés de 1 à 12 mois, il trouve une augmentation significative de la masse musculaire des artérioles pulmonaires, avec comme conséquence une hypertrophie cardiaque globale prédominant cependant au niveau du ventricule droit. Cette hypertrophie est directement proportionnelle à la masse musculaire des artérioles pulmonaires. Il trouve aussi d'autres stigmates de l'hypoxie chronique, à savoir la persistance de la graisse foetale péri-surrénalienne, dont la masse est également proportionnelle à l'hypertrophie du ventricule droit, une augmentation du tissu chromaffinien de la médullo-surrénale, une prolifération anormale des fibres astro-gliales au niveau du tronc cérébral et la présence d'une érythropoïèse extra-médullaire.

En 1969, Arias-Stella (4, 5) et par la suite de nombreux auteurs (7, 17, 18, 20, 30, 31, 32, 33, 52, 53, 54, 82) mettent en évidence une hypertrophie du glomus carotidien, soit chez l'homme vivant en haute altitude ou souffrant d'hypoventilation chronique, soit chez l'animal placé dans des conditions simulées d'altitude. Depuis la découverte du glomus carotidien par Haller (48) en 1742, de nombreuses controverses ont eu lieu concernant sa fonction et sa structure. Les physiologistes admettent actuellement que cet organe joue le rôle de chémorécepteur

sensible au changement de la PaO_2 , de la $PaCO_2$ et du pH artériel (16). Il était donc logique de penser que la perturbation chronique de l'un ou de l'ensemble de ces paramètres pouvait conduire à une modification du glomus carotidien. Le glomus carotidien est une petite masse pédonculée, ovoïde, se trouvant juste à la bifurcation des carotides communes, en relation étroite avec le sinus carotidien. Au microscope optique, il est composé de grappes cellulaires, séparées les unes des autres par un stroma interstitiel contenant des vaisseaux et des filets nerveux. Deux types de cellules ont été reconnus. La plus importante est la cellule de type I appelée aussi cellule principale ou cellule chémoréceptrice. Au microscope électronique, la caractéristique du cytoplasme est la présence d'abondants granules denses, osmiophiles, liés à la membrane. Ces granules sont sphériques, avec un noyau central dense et un fin halo sous-jacent à la membrane limitante. Ils ressemblent aux granules neuro-sécrétoires que l'on rencontre dans d'autres organes comme la médullo-surrénale. Ces granules à noyau dense semblent contenir des amines biogènes et en particulier de la dopamine (23). On a suggéré que les cellules de type I pourraient servir de modulateur de la chémo-sensibilité et que cette sensibilité pourrait être perturbée par la libération de dopamine (26, 67, 74, 84). Le second type de cellules, communément appelées cellules sustentaculaires ou cellules de type II est de forme allongée avec de longues digitations. Elles entourent complètement les grappes de cellules de type I et servent de gaines aux fibres nerveuses non-myélinisées qui pénètrent dans les lobules (5, 8, 18, 30, 33, 52).

Chez les sujets en hypoxie chronique, des modifications ultrastructurales ont été notées (5, 17, 18, 19, 30, 33, 34, 52, 60). Le nombre de cellules de type I vacuolées est augmenté et surtout la vacuolisation du cytoplasme est beaucoup plus abondante. Les changements sont visibles surtout au niveau des granules sécrétoires. Le halo clair, entre le noyau central osmiophile et la membrane limitante, est beaucoup plus large. Le noyau central osmiophile tend à être plus petit, moins dense et excentrique. Dans certains

granules, le noyau central a entièrement disparu, de sorte qu'il ne reste plus qu'une micro-vésicule claire avec une membrane bien délimitée. Les vacuoles visibles au microscope optique dans le cytoplasme des cellules principales correspondent probablement à la fusion de ces micro-vésicules provenant de granules sécrétoires (17, 30, 34). Les catécholamines mises en évidence dans le cytoplasme de ces cellules par la technique de la fluorescence verte (74) diminuent fortement ou même disparaissent chez les sujets en hypoxie chronique (5). Par contre, les cellules sustentaculaires ne semblent pas touchées par l'hypoxie chronique.

Alors que notre étude sur le glomus carotidien en cas de SIDS était en cours, Naeye (69) a publié en 1976 un travail similaire, mais avec un nombre de cas bien supérieur, puisqu'il comprend 26 enfants témoins, 31 enfants décédés subitement et ne présentant aucune lésion histologique à l'autopsie, et 25 enfants décédés subitement et présentant à l'autopsie des lésions infectieuses dont l'importance ne peut expliquer le décès. Dans 63 % de l'ensemble des cas de mort subite, il constate un volume du glomus carotidien inférieur au volume des contrôles. Par contre, dans 23 % des cas, le glomus carotidien est augmenté de volume. Des signes évidents d'hypoxie chronique se retrouvent dans tous les cas, mais ils sont plus particulièrement accentués dans les cas où le glomus carotidien est augmenté de volume.

Nos résultats, qui ne correspondent cependant qu'à 3 cas, sont en accord avec ceux du travail de Naeye, puisqu'ils confirment que, dans la mort subite de l'enfant, le glomus carotidien peut être normal, hypertrophié ou hypotrophié.

Nous n'avons pas pu comparer nos cas de mort subite présentant des lésions infectieuses avec le groupe correspondant du travail de Naeye, puisque les lésions infectieuses que nous avons trouvées à l'histologie nous ont semblé suffisamment importantes pour expliquer la mort. Nous avons cependant trouvé dans ce groupe, qui comprend 5 enfants, 3 cas d'hypertrophie du glomus carotidien et 2 cas d'hypotrophie. Il est possible, mais non certain, que l'atteinte pulmonaire ou cardiaque

retrouvée dans 4 cas sur 5 ait été suffisamment prolongée pour provoquer une hypoxie chronique.

Le groupe d'enfants présentant des lésions pulmonaires ou cardiaques graves (tableau IV) montre une importante hypertrophie du glomus carotidien, sauf dans le cas d'un nouveau-né de 3 semaines souffrant d'une cardiopathie non-cyanogène. L'importance de l'hypertrophie semble être fonction de la durée de l'hypoxie et de son intensité.

S'il est aisé d'admettre que des apnées répétitives et prolongées, qu'elles soient d'origine centrale, périphérique ou mixte, peuvent aboutir à une hypoxie chronique et, par là, à une hypertrophie du glomus carotidien, il est par contre plus difficile de comprendre le mécanisme aboutissant à une hypotrophie, comme nous l'avons retrouvé dans un certain nombre de cas. Le déficit primaire pourrait se trouver au niveau du glomus carotidien lui-même. Une éventuelle insensibilité de ce chémorécepteur pourrait être la cause d'une non-information vers le tronc cérébral d'un changement de la gazométrie sanguine en cas de pauses ou d'apnées. La péjoration des gaz sanguins, et particulièrement de la PaCO_2 , conduit normalement à une stimulation des centres respiratoires avec, comme conséquence, une augmentation compensatrice de la fréquence respiratoire. En cas de non-réponse, de réponse tardive à l'augmentation de la PaCO_2 , ou dans le cas hypothétique d'une insensibilité du glomus carotidien, nous pouvons imaginer une prolongation des apnées qui pourrait être fatale. La morphologie d'un organe n'étant pas toujours le reflet fidèle de sa fonction, nous ne pouvons pas conclure de manière trop simpliste à une hypofonction du glomus carotidien en cas d'hypotrophie. Cependant, cette hypothèse mérite d'être approfondie.

La cause primaire reste cependant l'apnée, qu'elle soit obstructive, mixte ou centrale. Dans ce dernier cas, le système nerveux central semble ne plus envoyer d'informations suffisantes vers les muscles de la respiration, comme par exemple dans le syndrome d'Ondine décrit par Severinghaus et Mitchell en 1962 (80). Ce syndrome s'observe chez les sujets non obèses et consiste en une hypoventilation alvéolaire primaire et

une décompensation cardiaque droite, aboutissant à des troubles du sommeil comme l'insomnie et l'hypersomnie (42, 43, 45). Un autre mécanisme qui pourrait expliquer une apnée réflexe de type central est le "diving reflex" ou réflexe de plongée (85). Il est bien connu depuis fort longtemps que l'immersion de la tête chez de nombreuses espèces non aquatiques aboutit à un réflexe d'apnée, de bradycardie et de redistribution du flux sanguin. Des expériences pratiquées chez le lapin (89), l'agnelet (49) et le porc nouveau-né (27, 28) par instillation trachéale d'eau distillée ou de lait de vache, ont montré l'apparition d'apnées pouvant aboutir à la mort. Ce réflexe est par contre aboli si l'on sectionne le nerf laryngé supérieur. La régurgitation et l'aspiration par l'enfant d'une certaine quantité de résidu gastrique pourrait peut-être expliquer une telle apnée réflexe. Herbst (55), dans un travail très récent portant sur 14 enfants "rescapés" du syndrome de mort subite, a pu documenter par un transit baryté un reflux gastro-oesophagien sévère dans la totalité des cas. De manière surprenante, on ne retrouve une anamnèse de vomissements et de régurgitation que dans 5 cas.

Les apnées de type central peuvent aussi avoir des causes métaboliques, et en particulier l'hypoglycémie, comme le suggèrent Emery, Swift et Worthy (36). S'il est vrai que l'hypoglycémie, particulièrement dans la période néo-natale, peut simuler un grand nombre de diagnostics (59, 75) par la variété des symptômes, l'absence de symptomatologie précédant la mort est cependant difficile à expliquer. Il est vrai que le dosage du glucose dans le corps vitré (36) montre dans certains cas un taux très bas; il faut se rappeler toutefois qu'une glycolyse post-mortem peut donner des valeurs faussement abaissées. Cependant, G. Guelpa (41) montre que sur 25 cas d'enfants ayant présenté un syndrome de mort subite, 9 (soit 36 %) présentent une nésidioblastose, c'est-à-dire une hyperplasie des îlots de Langerhans. Il serait donc intéressant de pratiquer, en plus des examens bactériologiques, virologiques et immunologiques habituels, un dosage du glucose par ponction du corps vitré dans tous les cas de mort subite de l'enfant.

L'apnée d'origine centrale comme seule étiologie du SIDS paraît peu vraisemblable si l'on se rappelle que ce syndrome est rare durant les 3 premières semaines de vie, à un moment où les apnées d'origine centrale sont les plus fréquentes (40, 46). D'autre part, Beckwith (11) considère que les taches de Tardieu (pétéchies pulmonaires, cardiaques et thymiques fréquemment retrouvées dans le syndrome de mort subite et objectivées dans 6 de nos 8 cas) rendent peu vraisemblable un arrêt respiratoire d'origine centrale puisque ces pétéchies semblent être le signe d'une forte pression négative intra-thoracique avant la mort, c'est-à-dire nécessitant des efforts respiratoires vigoureux. Cette hypothèse sur la pathogénie des taches de Tardieu est confirmée par le travail expérimental de Guntheroth (47) sur des rats, montrant que des mouvements respiratoires vigoureux et l'hypoxie sont nécessaires pour provoquer de telles pétéchies.

L'apnée peut aussi être d'origine obstructive ou périphérique. Lors d'enregistrement nocturne par des techniques spéciales et en particulier au moyen d'un manomètre placé au tiers moyen de l'oesophage (43), il est possible de démontrer que, si aucun échange gazeux ne se produit par la bouche ou par le nez, les mouvements diaphragmatiques ne montrent pourtant aucune diminution. Ils vont même considérablement augmenter. La pression intra-thoracique va baisser avec, chez l'adulte, des pressions pouvant aller jusqu'à -110 cm H₂O (43). Shaw (81), sur la base d'observation clinique, et Cross et Lewis (25), sur la base de données expérimentales recueillies chez des nourrissons à l'aide d'un pléthysmographe, démontrent qu'environ 30 % des nouveau-nés et des nourrissons jusqu'à l'âge de 5 mois sont incapables de respirer par la bouche (obligate nose breather). Il est alors évident qu'une infection des cavités nasales, même banale, pourrait aboutir à une obstruction fatale. Cette obstruction peut être présente, mais elle est rarement mise en évidence à l'autopsie, qui explore le palais mou et le pharynx mais néglige les cavités nasales. Cependant French (37), sur la base de documents radiologiques post-mortem de 72 cas de syndrome de mort subite, tend à prouver l'absence d'obstruction naso-pharyngée.

L'hyper-mobilité mandibulaire est un autre mécanisme pouvant entraîner des apnées de type périphérique. Ce mécanisme pourrait expliquer une partie des décès lorsque, par exemple, l'enfant est retrouvé en position ventrale avec le menton appuyé sur l'oreiller (15, 88). Il a été particulièrement bien étudié par Tonkin (90) qui démontre, sur des données radiologiques post-mortem, que la mandibule de l'enfant est très mobile. La mobilisation de la mâchoire inférieure, avant la rigor mortis, peut atteindre un déplacement de 1,5 cm. Des insufflations d'air ou de baryum montrent que, si l'on pousse ainsi la mandibule vers l'arrière et vers le haut, l'espace entre le palais mou et la base du crâne est entièrement oblitéré. Les mêmes expériences pratiquées chez des enfants décédés subitement n'ont pas montré dans tous les cas une hypermobilité mandibulaire. Cependant la rigor mortis, dans un certain nombre de cas, rend cette expérience peu fiable.

L'apnée de type mixte, associant un phénomène central et une obstruction des voies aériennes, est le plus probablement impliquée dans le syndrome de mort subite, en raison de la configuration anatomique particulière des voies aériennes supérieures de l'enfant. En effet, l'espace rétro-lingual est facilement comblé, non seulement par la mobilité mandibulaire comme déjà décrit, mais par la mobilité des tissus mous comme l'ont montré Adran et Kemp (1) par des radiographies latérales du cou de nourrissons en éveil et endormis. Le palais mou du nourrisson est un voile long et délicat, presque aussi long que celui de l'adulte. Chez certains enfants au repos, l'uvula et l'épiglotte entrent même en contact. L'obstruction est favorisée par l'hypotonie cervicale et faciale qui apparaît durant la phase MOR du sommeil. Dans ces conditions, la langue remplit complètement la cavité buccale et suit le contour du palais mou. Lorsque le système nerveux central n'envoie plus d'influx suffisant vers la musculature respiratoire, les enregistrements montrent un arrêt complet des mouvements diaphragmatiques. L'obstruction favorisée par l'hypotonie ne sera levée qu'après une augmentation importante de la pression intra-thoracique due à la reprise des mouvements diaphragmatiques (44). L'infection des voies aériennes supérieures est un facteur aggravant par le fait qu'elle crée

un oedème des muqueuses respiratoires et qu'elle favorise l'importance et la fréquence des apnées (46, 86, 87).

Si les progrès dans la connaissance de ce syndrome sont incontestables, le problème de la prévention reste malheureusement entier et le monitoring durant le sommeil d'enfants "à risque" (73), particulièrement entre 1 et 4 mois, pose trop de problèmes pour pouvoir être généralisé. Selon Bergman et Beckwith (14), la preuve de l'utilité préventive d'un monitoring à domicile n'a jamais été démontrée. De plus, les systèmes d'alarme mis actuellement sur le marché ne sont pas adaptés pour une prévention sur une large échelle du fait de leur coût et de leur manque de maniabilité. Un système d'alarme efficace nécessite un monitoring non seulement respiratoire mais cardiaque en raison des différents types d'apnée. Quant aux problèmes psychologiques que pose aux parents et à l'entourage un tel système d'alarme, ils semblent beaucoup trop importants pour être admissible. Ce type de prévention devrait être réservé à des enfants à "haut risque", avec toute l'ambiguïté que comporte ce terme, aux enfants "rescapés", et ceci seulement après enregistrement polygraphique durant plusieurs nuits en milieu hospitalier (66).

C O N C L U S I O N

Notre étude, basée sur 3 cas de syndrome de mort subite (SIDS), n'a pas la prétention d'apporter une réponse définitive à ce problème déjà fort débattu. Cependant les altérations du glomus carotidien, qu'elles soient dans le sens d'une hypertrophie ou d'une hypotrophie, nous semblent un argument sérieux en faveur de l'hypothèse de l'apnée comme facteur étiologique. L'hypertrophie du glomus carotidien est la conséquence d'une hypoxie chronique à la suite d'apnées répétitives. L'hypotrophie, éventuellement primaire, expliquerait une insensibilité du glomus carotidien au changement de la PCO₂ artérielle et la prolongation vers l'apnée de pauses respiratoires physiologiques.

R E S U M E

Le syndrome de mort subite de l'enfant est la plus importante cause de mort entre la deuxième semaine de vie et la fin de la première année. Son incidence oscille entre 1 et 3 % des naissances vivantes dans la majorité des pays occidentaux.

Actuellement, aucune explication certaine n'a pu être donnée. L'hypothèse la plus séduisante est l'existence d'apnées prolongées durant le sommeil, susceptibles de provoquer une hypoxie chronique suffisante pour laisser des traces anatomo-pathologiques.

Notre travail consiste en une étude volumétrique du glomus carotidien chez 8 enfants décédés subitement et chez 4 enfants décédés de cause cardiaque ou pulmonaire. Dans le groupe d'enfants décédés subitement, 3 enfants seulement présentent un syndrome de mort subite, alors que chez les 5 autres il existe des lésions infectieuses qui nous paraissent suffisantes pour expliquer la mort.

Ces 3 groupes d'enfants ont été comparés à un groupe d'enfants témoins n'ayant jamais eu de problèmes cardiaques ou pulmonaires.

Chez les 3 enfants ayant présenté un syndrome de mort subite, nous trouvons un volume du glomus carotidien à la limite inférieure dans un cas, une hypotrophie et une hypertrophie dans les deux autres cas. Sur les 5 enfants décédés subitement, mais chez qui il existe des lésions infectieuses à l'autopsie, nous trouvons une hypotrophie dans deux cas et une hypertrophie dans trois cas.

Ainsi, dans la moitié des cas, nous trouvons une hypertrophie du glomus carotidien, conséquence probable d'une hypoxie chronique due à des apnées répétitives. Dans l'autre moitié des cas, le glomus est hypotrophié. Cette hypotrophie, éventuellement primaire, expliquerait alors une insensibilité du glomus au changement de la PCO₂ artérielle et la prolongation des apnées chez certains nourrissons.

B I B L I O G R A P H I E

1. ARDRAN G.M et KEMP F.H. - The nasal and cervical airway in sleep in the neonatal period.
Amer. J. Roentgenol. 108, 537, 1970.
2. ALTHOFF H. - Der plötzliche und unerwartete Tod von Säuglingen und Kleinkindern.
Stuttgart, Fischer, 1973.
3. ALTHOFF H. - Aussagewert postmortaler Immunglobulin-Konzentrationen bei plötzlichen Kindstodesfällen.
Z. Rechtsmed. 78, 57, 1976.
4. ARIAS-STELLA J. - Human carotid body at high altitudes.
Amer. J. Path. 55, 82a, 1969.
5. ARIAS-STELLA J. et VALCARCEL J. - The human carotid body at high altitudes.
Path. Microbiol. 39, 292, 1973.
6. ASERINSKY E. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep.
Science 150, 763, 1965.
7. BARER G.R., EDWARDS C. et JOLLY A.I. - Changes in the ventilatory response to hypoxia and in carotid body size in chronically hypoxied rats.
J. Physiol. 221, 27P, 1972.
8. BECKER A.E. - Normal structure, ultrastructure and enzyme content of glomic cells.
Path. Microbiol. 39, 287, 1973.
9. BECKWITH J.B. - Sudden infant death syndrome .
Carr. Probl. Pediat. 3, 1, 1973.
10. BECKWITH J.B. - Sudden infant death syndrome : a new theory.
Pediatrics 55, 583, 1975.

11. BECKWITH J.B. - Observations on the pathological anatomy of the sudden infant death syndrome. In : Bergman A.B., Beckwith J.B. et Ray C.G. Sudden infant death syndrome. Seattle, University of Washington Press, 83, 1970.
12. BECKWITH J.B. et BERGMAN A.B. - The sudden infant death syndrome. Hosp. Pract. 2, 44, 1967.
13. BERGMAN A.B., BECKWITH J.B., et RAY G.C. - Discussion of the terminology and definition of the sudden infant death syndrome. Seattle, University of Washington Press, 14, 1970.
14. BERGMAN A.B., BECKWITH J.B. et RAY C.G. - The apnea monitor business. Pediatrics 56, 1, 1975.
15. BERGMAN A.B. - Sudden infant death syndrome in King County, Washington: Epidemiologic aspects. In : Bergman A.B., Beckwith J.B. et Ray C.G. Sudden infant death syndrome. Seattle, University of Washington Press, 47, 1970.
16. BISCOE T.J. - Carotid body : structure and function. Physiol. Rev. 51, 437, 1971.
17. BLESSING M.H. et WOLFF H. - The carotid bodies at simulated high altitude. Path. Microbiol. 39, 310, 1973.
18. BLESSING M.H. et WOLFF H. - Befunde am Glomus caroticum der Ratte nach Aufenthalt in einer simulierten Höhe von 7500 m. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 360, 79, 1973.
19. BLESSING M.H. et KALDEWEIDE J. - Light and electron microscopic observations on the carotid bodies of rats following adaptation to high altitude. Virchows Arch. Abt. B 18, 315, 1975.
20. BLÜMCKE S. , RODE J. et NIEDORF H.R. - The carotid body after oxygen deficiency. Z. Zellforsch. 80, 52, 1967.

21. BRANDT C.D., PARROTT R.J. et coll. - Sudden infant death syndrome and viral respiratory disease in Metropolitan Washington D.C. In : Sudden infant death syndrome. 1974. Proceedings of the Francis E. Camps. International Symposium on Sudden and Unexpected Deaths in Infancy, 117.
R.R. Robinson Ed., Toronto. The Canadian Foundation for the Study of Infant Deaths, 1974.
22. CAMERON J.M. et WATSON E. - Sudden death in infancy in inner North London.
J. Path. 116, 55, 1975.
23. CHEN I.L. et YATES R.D. - Electron microscopic radioautographic studies of the carotid body following injections of labeled biogenic amine precursors.
J. Cell. Biol. 42, 794, 1969.
24. CLAUSEN C.R., RAY C.G., HEBESTREIT N. et EGGLESTON P. - Studies of the sudden infant death syndrome in King County.
Pediatrics 52, 45, 1973.
25. CROSS K.W. et LEWIS S.R. - Upper respiratory obstruction and cot death.
Arch. Dis. Childh. 46, 211, 1971.
26. DEARNALEY D.P., FILLENZ M. et WOODS R.Y. - The identification of Dopamine in the rabbit's carotid body.
Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 170, 195, 1968.
27. DOWNING S.E. et LEE J.C. - Laryngeal chemosensitivity : a possible mechanism for sudden infant death.
Pediatrics 55, 640, 1975.
28. DOWNING S.E. et LEE J.C. - Laryngeal chemosensitivity in the piglets : a model for sudden infant death.
Circulation 58, IV, 1973.
29. DUNNILL M.S. - Quantitative methods in histology. In : Dyke Recent Advances in Clinical Pathology (Churchill, London, 1968).
30. EDWARDS C.W. - The carotid bodies in animals at high altitude.
Path Microbiol. 39, 298, 1973.

31. EDWARDS C.W., HEATH D. et HARRIS P. - The carotid body in myocardial hypertrophy and pulmonary emphysema.
J. Path. 101, 2, 1970.
32. EDWARDS C.W., HEATH D. et HARRIS P. - The carotid body in emphysema and left ventricular hypertrophy.
J. Path. 104, 1, 1971.
33. EDWARDS C.W., HEATH D., HARRIS P., CASTILLO Y., KRUGER H. et ARIAS-STELLA J. - The carotid body in animals at high altitude.
J. Path. 104, 231, 1971.
34. EDWARDS C.W., HEATH D. et HARRIS P. - Ultrastructure of the carotid body in high-altitude Guinea-pig.
J. Path. 107, 131, 1972.
35. ELLIS H.A. et KNIGHT B. - Parathyroids and cervical thymus in sudden unexpected death in infancy.
Pediatrics 44, 225, 1969.
36. EMERY J.L., SWIFT P.G.F. et WORTHY W. - Hypernatraemia and uraemia in unexpected death in infancy.
Arch. Dis. Childh. 49, 686, 1974.
37. FRENCH J.W., BECKWITH J.B., GRAHAM C.B. et GUNTHERROTH W.G. - Lack of post-mortem radiographic evidence of nasopharyngeal obstruction in the sudden infant death syndrome.
J. Pediat. 81, 1145, 1972.
38. FROGGATT P., LYNAS A., MARGARET A. et MACKENZIE G. - Epidemiology of sudden unexpected death in infants (cot death) in Northern Ireland.
Brit. J. Prev. Soc. Med. 25, 119, 1971.
39. GARDNER P.S., McQUILLIN J. et COURT S.D.M - Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection.
Brit. Med. J. 1, 327, 1970.

40. GOULD J.B., AUSTIN F.S.L., JAMES O., SANDER L., TEAGER H. et FINEBERG N. - The sleep state characteristics of apnea during infancy. *Pediatrics* 59, 182, 1977.
41. GUELPA G. - Hyperplasie des flots de Langerhans en cas de mort subite de l'enfant.
Thèse de doctorat en cours de publication.
42. GUILLEMINAULT C., TILKIAN A. et DEMENT W.C. - The sleep apnea syndromes. *Ann. Rev. Med.* 27, 465, 1976.
43. GUILLEMINAULT C., ELDRIDGE F.L., TILKIAN A., SIMMONS F.B. et DEMENT W.C. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction.
Arch. Intern. Med. 137, 296, 1977.
44. GUILLEMINAULT C., DEMENT W.C. et MONOD N. - Syndrome de "mort subite du nourrisson" : apnées au cours du sommeil. Nouvelle hypothèse. *Nouv. PRESSE Med.* 2, 1355, 1973.
45. GUILLEMINAULT C., ELDRIDGE F.L. et DEMENT W.C. - Insomnia with sleep apnea : a new syndrome.
Science 181, 856, 1973.
46. GUILLEMINAULT C., PERAITA R., SOUQUET M. et DEMENT W.C. - Apneas during sleep in infants : possible relationship with sudden death syndrome in infancy.
Science 190, 677, 1975.
47. GUNTHEROT W.C. - The significance of pulmonary petechiae in crib death. *Pediatrics* 52, 601, 1973.
48. HALLER A. (cité par ADAMS W.E.) - The comparative morphology of the carotid body and the carotid sinus.
Thomas, Springfield, 1958.
49. HARNED S., HERRINGTON R.T. et FERREIRO J.I. - The effect of immersion and temperature on respiration on newborn lambs.
Pediatrics 45, 598, 1970.
50. HARRIS L.S. et ADELSON L. - "Spinal injury" and sudden infant death : a second look.
Amer. J. Clin. Path. 52, 289, 1969.

51. HEATH D. - The histological features and physical characteristics of the pulmonary trunk at high altitude.
Path. Microbiol. 39, 305, 1973.
52. HEATH D., EDWARDS C. et HARRIS P. - Post-mortem size and structure of the human carotid body.
Thorax 25, 129, 1970.
53. HEATH D. - The carotid body in human cardio-pulmonary disease.
Path. Microbiol. 39, 305, 1973.
54. HELPAF B. - Untersuchungen über den Einfluss pulmonaler and cerebraler Atemstörungen auf das Zellmuster der Carotiskörperchen beim Menschen.
Virchows Arch. Abt. A. 344, 172, 1968.
55. HERST J.J., BOOK L.S. et BRAY P.F. - Gastro-oesophageal reflux in the "near miss" sudden infant death syndrome.
J. Pediat. 92, 73, 1978.
56. JAMES T.N. - Sudden death in babies : New observations in the heart.
Amer. J. Cardiol. 22, 479, 1968.
57. JAMES T.N. - Sudden death in babies.
Circulation 53, 1, 1976.
58. KENDELL S.R. et FERRIS J.A.J. - Fibrosis of the conducting tissue in infancy.
J. Path. 117, 123, 1975.
59. KOGUT M. - Hypoglycemia : pathogenesis and treatment.
Current Probl. Ped. IV, 1, 1974.
60. LAIDLER P. et KAY J.M. - The effect of chronic hypoxia on the number and nuclear diameter of type I cells in the carotid bodies of rats.
Amer. J. Path. 79, 311, 1975.
61. LEWAK N. - Sudden infant death syndrome in a hospitalized infant on an apnea monitor.
Pediatrics 56, 296, 1975.

62. LIE J.T., ROSENBERG H.S. et ERICKSON E.E. - Histopathology of the conducting system in the sudden infant death syndrome.
Circulation, 53, 3, 1976.
63. LUGARESI E., COCCAGNA G., MANTOVANI M., CIRIGNOTTA F., AMBROSETTO G. et BATURIC P. - Hypersomnia with periodic breathing : periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep.
Bull. Physio-path. Resp. 8, 1103, 1972.
64. MARSHALL T.K. - Epidemiology of cot deaths : the Northern Ireland study.
J. Forens. Sci. Soc. 12, 575, 1972.
65. MARX J.I. - Crib death : some promising leads but no solution yet.
Science 189, 367, 1975.
66. MINDLIN R.L. et coll. - Home monitoring for sudden infant death.
Pediatrics 55, 144, 1975.
67. MÖLLER, M., MÖLLGARD K. et SÖRENSEN S. C. - The ultrastructure of the carotid body in chronically hypoxic rabbits.
J. Physiol. 238, 447, 1974.
68. NAEYE R.L., WHALEN P., RYSER M. et FISHER R. - Cardiac and other abnormalities in the sudden infant death syndrome.
Amer. J. Path. 82, 1, 1976.
69. NAEYE R.L. - Carotid body in the sudden infant death syndrome.
Science 191, 567, 1976.
70. NAEYE R.L. - Pulmonary arterial abnormalities in the sudden infant death syndrome.
New Engl. J. Med. 289, 1167, 1973.
71. NAEYE R.L. - Sudden infant death syndrome. Evidences of antecedent chronic hypoxia and hypoxemia.
SIDS 74, 1, 1974.
72. NAEYE R.L. et HERSHEY M.S. - Hypoxemia and the sudden infant death syndrome.
Science 186, 837, 1974.

73. NAEYE R.L., MESSMER J., SPECHT T. et MERRITT T.A. - Sudden infant death syndrome temperament before death.
J. Pediat. 88, 511, 1976.
74. NIEMI M. et OJALA K. - Cytochemical demonstration of catecholamines in the human carotid body.
Nature 203, 539, 1964.
75. PAGLIARA A.S., KARL I.E., HAYMOND M. et coll. - Hypoglycemia in infancy and childhood. Part I - Part II.
J. Pediat. 82, 365, 1973.
J. Pediat. 82, 558, 1973.
76. PATRICK J.R. - Cardiac or respiratory death. In : Bergman A.B., Beckwith J.B. et Ray C.G. Sudden infant death syndrome.
Seattle, University of Washington Press 131, 1970.
77. POLAK J.M. et WIGGLESWORTH J.S. - Islet-cell hyperplasia and sudden infant death.
Lancet 2, 570, 1976.
78. RAY C.G., BECKWITH J.B., HEBESTREIT N.M. et BERGMAN A.B. - Studies on the sudden infant death syndrome in King County Washington. The role of the viruses.
J.A.M.A. 211, 619, 1970.
79. RAY C.G. et HEBESTREIT N.M. - Studies on the sudden infant death syndrome in King County Washington. II. Attempts to demonstrate evidence of viremia.
Pediatrics 48, 79, 1971.
80. SEVERINGHAUS J.W. et MITCHELL R.A. - Ondine's curse : failure of respiratory center automatically while awake.
Clin. Res. Proc. 10, 122, 1962.
81. SHAW E.B. - Sudden unexpected death in infancy syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 119, 416, 1970.

82. SMITH P., MOOSAVI H., WINSON M. et HEATH D. - The influence of age and sex on the response of the right ventricle, pulmonary vasculature and carotid bodies to hypoxia in rats.
J. Path. 112, 11, 1974.
83. STEELE R.H. - Sudden infant death syndrome in Ontario, Canada : epidemiological aspects. In : Bergman A.B., Beckwith J.B. et Ray C.G. Sudden infant death syndrome. Seattle, University of Washington Press, 64, 1970.
84. STEELE R.H. et HINTERBERGER H. - Catecholamines and 5-hydroxytryptamine in the carotid body in vascular, respiratory and other diseases.
J. Lab. Clin. Med. 80, 63, 1972.
85. STEINSCHNEIDER A. - Possible cardiopulmonary mechanisms. In : Bergman A.B., Beckwith J.B. et Ray C.G. Sudden infant death syndrome. Seattle, University of Washington Press, 181, 1970.
86. STEINSCHNEIDER A. - Nasopharyngitis and prolonged sleep apnea.
Pediatrics 56, 967, 1975.
87. STEINSCHNEIDER A. - Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome : clinical and laboratory observations.
Pediatrics 50, 646, 1972.
88. STEVENS L.H. - Sudden unexplained death in infancy. Observations on a natural mechanism of adoption of the face down position.
Amer. J. Dis. Child. 110, 243, 1965.
89. TCHOBROVSKY C., MERLET C. et REY P. - The diving reflex in rabbit, sheep and newborn lamb and its afferent pathways.
Resp. Physiol. 8, 108, 1969.
90. TONKIN S. - Sudden infant death syndrome : hypothesis of causation.
Pediatrics 55, 650, 1975.
91. TURNER K.J. et SOOTHILL J.F. - Sudden infant death syndrome and immunodeficiency.
Lancet 2, 917, 1975.

92. URQUHART G.E.D., LOGAN R.W. et IZATT M.M. - Sudden unexplained death in infancy and hyperimmunization.
J. Clin. Path. 24, 736, 1971.
93. VALDES-DAPENA M. - Sudden unexpected death in infancy. In : Textbook of Pediatrics Nelson. Tenth Edition, 1975.
94. VALDES-DAPENA M. - Sudden and unexpected death in infancy.
A review of the world literature 1954-1966.
Pediatrics 39, 123, 1967.
95. VALDES-DAPENA M. et FELIPE R.P. - Immunofluorescent studies in crib death : absence of evidence of hypersensitivity to cow's milk.
Amer. J. Clin. Path. 56, 412, 1971.
96. WAGENVOORT C.A. et WAGENVOORT N. - Hypoxic pulmonary vascular lesions in man at high altitude and in patients with chronic respiratory disease.
Path. Microbiol. 39, 276, 1973.

